THERAPEUTIC PRODUCTS PROGRAMME
GUIDELINES

INCLUSION OF WOMEN IN CLINICAL TRIALS

Published by authority of
the Minister of Health

Health Canada

For more information, please contact:

Therapeutic Products Directorate
Health Canada
Tunney's Pasture
Ottawa, Ontario
K1A 0L2

Final Version
April 17, 1997

Note (November 1997): This guideline has been revised to reflect Health Canada's Glossary of Definitions. The changes reflect the appropriate use of the words 'gender' and 'sex', with the latter referring to the biological differences which are of interest during the review of drug efficacy and safety. No other changes have been made to this document since its last issuance.

STATEMENT OF PURPOSE

It is important to ensure that women are enrolled in clinical trials at all stages of drug development in order to define the risks and benefits associated with drug therapy in this segment of the population. Since physiological changes and hormonal levels during child-bearing years and menopause, as well as the use of oral contraceptives or hormone replacement therapy, may affect the efficacy and safety of a drug, the influence of these parameters should be studied during drug development.

GENERAL PRINCIPLE

Drugs should be studied prior to approval in subjects representing the full range of patients likely to receive the drug once it is marketed. Although in most cases, drugs behave in a qualitatively similar manner in demographic (sex, age, race) and other (concomitant illness, concomitant drugs) subsets of the population, there are many quantitative differences, for example, in dose-response, maximum size of effect, or in the risk of an adverse event. Optimal use of drugs requires identification of these factors so that appropriate adjustments in dose, concomitant therapy and monitoring can be made.

The intention of this guideline is to encourage the inclusion of women, especially those of child-bearing potential at the earliest stages of drug development, in order (i) to ensure that potential sex-related differences are being identified and taken into consideration when planning Phase III pivotal trials and (ii) to generate appropriate data to inform both physicians and potential users concerning sex-related characteristics of a new drug.

While the Therapeutic Products Directorate is committed to a policy of enrolling women in the earliest stages of drug development, this does not reflect a lack of concern for potential fetal exposure or indifference to potential fetal damage. Rather, it is the opinion of the Therapeutic Products Directorate that exclusion of women from early trials is not necessary because in accordance with good medical practice, appropriate precautions against becoming pregnant and exposing a fetus to a potentially dangerous agent during the course of a study will be taken by women participating in clinical trials. It is also expected that women will receive adequate counseling about the importance of such precautions prior to entry into the trial. Furthermore, determinations about whether that risk is adequately addressed are properly left to patients, physicians, Ethics Review Boards, and sponsors, with appropriate review and guidance by the Therapeutic Products Directorate, as are all other aspects of the safety of proposed clinical trials.

SCOPE OF THE GUIDELINE

This guideline is directed principally toward new active substances (including biological products and radio pharmaceuticals), as well as new uses, new formulations, or combinations of approved drugs that are likely to be used by women.

DEFINITION OF THE POPULATION

The population of concern in this guideline includes women of child-bearing potential and post-menopausal women.

A decision to enrol pregnant or lactating women in a specific trial must be individualised and based on a careful risk/benefit assessment taking into consideration the nature and severity of the disease, the availability and results of preclinical animal data, the availability and risks associated with alternative therapy, the stage of pregnancy and the potential for harm to the fetus or infant.

CLINICAL EXPERIENCE

The guideline proposes the inclusion of women in clinical trials from the earliest stages of drug development.

Inclusion of Both Sexes in Clinical Trials

Patients of both sexes should be included in the same trials in numbers adequate to allow detection of clinically significant sex-related differences in drug response. In some cases, however, it may be appropriate to conduct studies in a single sex (e.g., to evaluate the effects of phases of the menstrual cycle on drug response).

Although it may be reasonable to exclude certain patients at early stages because of characteristics that might make evaluation of therapy more difficult (e.g., patients on concomitant therapy), such exclusion should usually be abandoned as soon as possible in later development so that drug-drug and drug-disease interactions can be detected. Thus, for example, there is ordinarily no good reason to exclude women using oral contraceptives or estrogen replacement therapy from clinical trials. Rather they should be included and differences in response between them and patients not on such therapy examined.

Precautions in Clinical Trials Including Women of Childbearing Potential

In accordance with good medical practice, clinical protocols should include measures that will minimize the possibility of fetal exposure to the investigational drug. These would ordinarily include providing for the use of a reliable method of contraception (or abstinence) for the duration of drug exposure (which may exceed the length of the study), and use of pregnancy testing prior to initiation of

study treatment and at predetermined intervals during treatment, depending on the length of the study.

Further, it is expected that appropriate precautions against becoming pregnant and exposing a fetus to a potentially toxic agent during the course of the study will be taken by women participating in clinical trials. It is also expected that women will receive adequate counselling about the importance of utilizing a reliable method of contraception and will be fully informed about the current state of animal reproductive studies and any other information about the teratogenic potential of the drug. This is essential when there exists a possibility that the new drug product may lessen the effectiveness of a hormonal contraceptive agent. In this case, patients should be advised to use a supplementary, non-hormonal method of contraception for the duration of the drug exposure.

In all cases, the Informed Consent document and the Investigator's Brochure should include all available information regarding the potential risk of fetal toxicity. If animal reproductive toxicity studies are complete, the results should be presented with some explanation of their significance in humans. If these studies have not been completed other pertinent information should be provided, such as a general assessment of fetal toxicity in drugs with related structures or pharmacologic effects. If no relevant information is available, the informed consent should explicitly note the potential for fetal risk.

In general, it is expected that reproductive toxicity studies will be completed before women of childbearing potential are enrolled in large scale and/or long-term Phase II and III studies during which significant drug exposure may occur.

Potential Effects on Fertility

Where abnormalities of reproductive organs or their function (spermatogenesis or ovulation) have been observed in experimental animals, the decision to include patients of reproductive age in a clinical study should be based on a careful risk-benefit evaluation, taking into account the nature of the abnormalities, the dosage needed to induce them, the consistency of the findings in different species, the severity of the illness being treated, the potential importance of the drug, the availability of alternative therapy, and the duration of therapy. Where patients of reproductive potential (this should apply to both sexes) are included in studies of drugs showing reproductive toxicity in animals, the clinical studies should include appropriate counseling on the utilization of reliable methods of contraception, monitoring, and/or laboratory studies to allow detection of these effects. Long-term follow-up will usually be needed to evaluate the effects of such drugs in humans. Patients should be made aware of the findings in animals, and the need for long-term follow-up, prior to study entry.

Pharmacokinetic Studies to Define Sex Differences

The pharmacokinetics of a drug should be defined for both sexes using either a specific pharmacokinetic study or a pharmacokinetic screen.

The following three pharmacokinetic issues related specifically to women that should be considered during drug development are:

i) The influence of the menstrual cycle on the drug's pharmacokinetics, including both comparisons of premenopausal and postmenopausal patients and examination of within cycle changes.

ii) The influence of concomitant supplementary estrogen treatment or systemic contraceptives (oral contraceptives, long-acting progestin) on the drug's pharmacokinetics.

iii) The influence of the drug on the pharmacokinetics of oral contraceptives.

Which of these influences should be studied in a given case would depend on the drug's excretion, metabolism, and other pharmacokinetic properties, and on the steepness of the dose-response curve.

If there are pharmacokinetic differences between males and females, the influence of sex on drug-drug interactions should also be assessed.

Hormonal status during the menstrual cycle may affect plasma volume and the volume of distribution (and thus clearance) of drugs. The activity of certain cytochrome P450 enzymes may be influenced by estrogen levels and, in addition, microsomal oxidation by these enzymes may decline in the elderly more in men than women. Oral contraceptives can cause decreased clearance of drugs (e.g., imipramine, diazepam, chlordiazepoxide, phenytoin, caffeine, and cyclosporine), apparently by inhibiting hepatic metabolism. They can also increase clearance by inducing drug metabolism (e.g., of acetaminophen, salicylic acid, morphine, lorazepam, temazepam, oxazepam, and clofibrate). Certain anticonvulsants (carbamazepine, phenytoin) and antibiotics (rifampin) can reduce the effectiveness of oral contraceptives. Many of the potential interactions of sex and sex-related characteristics (e.g., use of oral contraceptives) can be evaluated with the pharmacokinetic screen. In some cases, specific studies will be needed.

Analysis of Efficacy and Safety by Sex

Analyses to detect the influence of sex should be carried out both for individual studies and in the overall integrated analysis of efficacy and safety. Such analyses of subsets can be expected to detect only relatively large differences, but in general, small differences are less likely to be clinically relevant.

DIRECTIVES DU
PROGRAMME DES PRODUITS THÉRAPEUTIQUES

INCLUSION DES FEMMES DANS LES ESSAIS CLINIQUES

Publication autorisée par le ministre de la Santé

Santé Canada

Pour de plus amples informations, veuillez communiquer avec le :

Programme des produits thérapeutiques
Santé Canada
Parc Tunney
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

Version finale
17 avril 1997

ÉNONCÉ DE L'OBJECTIF

Il est important de veiller à ce que les femmes participent à des essais cliniques à tous les stades de la mise au point d'un médicament de manière à ce qu'on puisse déterminer les risques et les avantages associés à une pharmacothérapie dans ce segment de la population. Puisque les changements physiologiques et les niveaux hormonaux durant la période de procréation et la ménopause, de même que l'usage de contraceptifs oraux ou l'hormonothérapie, peuvent avoir des effets sur l'efficacité et l'innocuité d'un médicament, l'incidence de ces paramètres doit être étudiée durant la mise au point d'un médicament.

PRINCIPE GÉNÉRAL

Les médicaments doivent faire l'objet d'une étude avant qu'on en autorise l'utilisation chez des sujets représentant l'éventail complet des patients qui pourraient recevoir le médicament en question une fois qu'il sera commercialisé. Dans la plupart des cas, sur le plan qualitatif, les médicaments ont des effets similaires dans des sous-ensembles démographiques (sexe, âge, race) et d'autres sous-ensembles de la population (maladie concomitante, drogues ou médicaments concomitants); toutefois, sur le plan quantitatif, on constate de nombreuses différences, par exemple en ce qui concerne la relation dose-effet, l'effet maximal ou le risque de réaction indésirable. Pour pouvoir utiliser les médicaments de façon optimale, il faut définir ces facteurs de manière à pouvoir apporter les ajustements voulus à la posologie, au traitement concomitant et à la surveillance.

Ces directives ont pour objet d'encourager l'inclusion des femmes, en particulier celles qui sont en âge de procréer, aux tout premiers stades de l'élaboration d'un médicament de façon 1) à faire en sorte que les différences potentielles liées au sexe soient décelées et prises en considération au moment de la planification d'essais clés de phase III et 2) à produire les données appropriées en vue d'informer tant les médecins que les utilisateurs potentiels d'un nouveau médicament en ce qui concerne les caractéristiques liées au sexe.

Bien que la Direction des produits thérapeutiques ait pour politique de faire participer des femmes aux premiers stades de la mise au point d'un médicament, cela ne veut pas dire qu'elle ne fait aucun cas de l'exposition potentielle du foetus à des risques ou de la possibilité de lésions au foetus. Au contraire, la Direction des produits thérapeutiques est d'avis que l'exclusion des femmes des premiers essais n'est pas nécessaire parce que, conformément aux bonnes pratiques médicales, les participantes aux essais cliniques prendront les précautions voulues pour éviter de tomber enceintes ou d'exposer le foetus à un agent potentiellement dangereux durant l'étude. Il est également prévu que les femmes recevront un counselling approprié qui mettra en évidence l'importance de prendre de telles précautions avant de participer à l'essai. En outre, il convient de laisser la

responsabilité de déterminer si ce risque est adéquatement géré aux patientes, aux médecins, aux comités d'éthique et aux promoteurs. La Direction se charge pour sa part de procéder à un examen approprié et d'émettre des directives générales, tout comme pour les autres aspects liés à la sécurité des essais cliniques proposés.

CHAMP D'APPLICATION DE LA DIRECTIVE

La présente directive s'applique principalement aux nouvelles substances actives (y compris les produits biologiques et les produits radiopharmaceutiques), ainsi qu'aux nouveaux usages, aux nouvelles formulations ou aux combinaisons de médicaments approuvés qui pourraient être utilisées par des femmes.

DÉFINITION DE LA POPULATION

La présente directive vise les femmes en âge de procréer et les femmes ménopausées.

La décision d'inclure les femmes enceintes ou les femmes qui allaitent dans un essai particulier doit être prise cas par cas et doit être fondée sur une évaluation attentive des risques-avantages tenant compte de la nature et de la gravité de la maladie, de la disponibilité de données d'études précliniques sur les animaux et des résultats de telles études, de l'existence d'un traitement d'appoint et des risques associés à ce traitement, du stade de la grossesse et des lésions que pourraient subir le foetus ou le bébé.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

La directive propose l'inclusion de femmes dans les essais cliniques à partir des tout premiers stades de la mise au point d'un médicament.

Inclusion des deux sexes dans les essais cliniques

Des patients des deux sexes devraient être inclus dans les mêmes essais cliniques en nombre suffisant pour permettre de déceler les différences liées au sexe cliniquement significatives, sur le plan de la réaction au médicament. Dans certains cas, évidemment, il peut convenir de mener des études chez un seul sexe (p. ex. lorsqu'il s'agit d'évaluer les effets des phases du cycle menstruel sur la réaction à un médicament).

Bien qu'il puisse être raisonnable d'exclure certaines patientes aux premiers stades de la mise au point d'un médicament en raison de caractéristiques qui pourraient compliquer l'évaluation du traitement (p. ex. les patientes qui suivent un traitement concomitant), il faudrait normalement renoncer à de telles exclusions le plus tôt possible lorsqu'on entame les autres stades, de façon à pouvoir déceler les interactions médicamenteuses et les interactions médicament-maladie. Ainsi, par exemple, il n'y a normalement pas de bonne raison d'exclure des essais cliniques les femmes qui prennent des contraceptifs oraux ou qui suivent une hormonothérapie. Il faudrait au contraire les inclure et examiner les différences, au niveau des réactions, entre elles et les patientes qui ne suivent pas de tels traitements.

Précautions à prendre lors d'essais cliniques comprenant des femmes en âge de procréer

Selon les bonnes pratiques médicales, les protocoles cliniques devraient inclure des mesures qui réduisent au minimum la possibilité d'exposition foetale au médicament à l'étude. Cela signifie normalement que l'on doit prévoir l'utilisation d'une méthode fiable de contraception (ou l'abstinence) pendant toute la durée de l'exposition au médicament (qui peut dépasser la durée de l'étude), ainsi qu'un test de grossesse avant le début du traitement faisant l'objet de l'étude et à des intervalles fixés à l'avance durant le traitement, selon la durée de l'étude.

Par ailleurs, les femmes qui participent aux essais cliniques devraient prendre des précautions appropriées afin d'éviter de tomber enceintes ou d'exposer le foetus à un agent potentiellement toxique pendant le déroulement de l'étude. Les femmes devraient aussi recevoir des conseils quant à l'importance d'employer une méthode de contraception fiable et être informées de l'état actuel des études sur la reproduction animale et de toute autre information concernant la tératogénicité du médicament. Ceci est essentiel lorsqu'il est possible qu'un nouveau médicament puisse diminuer l'efficacité d'une méthode contraceptive hormonale. Dans ce cas, les patientes devraient être avisées d'utiliser une methode contraceptive supplémentaire non hormale pour la durée d'exposition au médicament.

Dans tous les cas, le formulaire de consentement éclairé et la brochure de l'investigateur doivent inclure toute l'information disponible sur le risque potentiel de toxicité pour le foetus. Si les études sur la toxicité pour la reproduction animale sont terminées, il faut en présenter les résultats et expliquer ce qu'ils signifient pour les humains. Si ces études ne sont pas terminées, il faut fournir d'autres renseignements pertinents, tels qu'une évaluation générale de la toxicité pour le foetus de médicaments ayant des structures ou des effets pharmacologiques connexes. Si l'on ne dispose d'aucune information pertinente, on doit indiquer explicitement dans le formulaire de consentement éclairé qu'il existe un risque potentiel pour le foetus.

En général, les études sur la toxicité pour la reproduction devraient être terminées avant que des femmes en âge de procréer ne participent à des études de phase II et de phase III sur une vaste échelle et de longue durée, au cours desquelles l'exposition au médicament pourrait être importante.

Effets potentiels sur la fécondité

Lorsqu'on a observé chez des animaux de laboratoire des anomalies au niveau des organes reproducteurs ou de leur fonction (spermatogenèse ou ovulation), la décision d'inclure dans une étude clinique des patientes en âge de procréer doit être basée sur une évaluation minutieuse des risques et des avantages, tenant compte de la nature des anomalies, de la dose de médicament nécessaire pour provoquer de telles anomalies, de la concordance des résultats des recherches menées sur différentes espèces, de la gravité de la maladie qu'il faut traiter, de l'importance potentielle du médicament, de l'existence d'un traitement d'appoint et de la durée du traitement. Lorsque des patients en âge de procréer (cela devrait s'appliquer aux deux sexes) participent à des études sur des médicaments qui révèlent une toxicité pour la reproduction chez les animaux, les essais cliniques devraient inclure un counselling approprié quant à l'utilisation de méthodes de contraception fiables, une surveillance et des études en laboratoire visant à déceler ces effets. Il faudra habituellement procéder à un suivi sur une longue période avant de pouvoir évaluer les effets de tels médicaments chez les humains. Avant de les faire participer à l'étude, il faut informer les patients des résultats des études menées chez les animaux et de la nécessité d'un suivi à long terme.

Études pharmacocinétiques visant à cerner les différences selon le sexe

Le métabolisme d'un médicament doit être défini pour les deux sexes au moyen d'une étude pharmacocinétique spécifique ou d'une évaluation pharmacocinétique.

Trois questions pharmacocinétiques concernant particulièrement les femmes doivent être prises en considération au moment de la mise au point d'un médicament. Ces questions sont les suivantes :

1) Les effets du cycle menstruel sur la pharmacocinétique du médicament, y compris des comparaisons entre les patientes en préménopause et les femmes ménopausées et l'examen des changements à l'intérieur d'un cycle.

2) Les effets d'une oestrogénothérapie ou de contraceptifs systémiques (contraceptifs oraux, progestatif à action prolongée) sur la pharmacocinétique d'un médicament.

3) Les effets du médicament sur la pharmacocinétique des contraceptifs oraux.

Pour déterminer lesquels de ces effets seront étudiés dans un cas donné, il faut tenir compte de plusieurs facteurs : l'excrétion, le métabolisme et d'autres propriétés pharmacocinétiques du médicament, ainsi que la pente dose-effet.

S'il existe des différences pharmacocinétiques entre les hommes et les femmes, les effets du sexe sur les interactions médicamenteuses doivent aussi être évalués.

L'état hormonal durant le cycle menstruel peut avoir une incidence sur le volume de plasma et le volume de distribution (et, par conséquent, de clairance) des médicaments. L'activité de certaines enzymes du cytochrome P450 peut varier selon les niveaux d'oestrogène. De plus, l'oxydation microsomique par ces enzymes peut diminuer chez les personnes âgées, et davantage chez les hommes que chez les femmes. Les contraceptifs oraux peuvent réduire la clairance de certaines substances (p. ex. imipramine, diazépam, chlordiazépoxide, phénytoïne, caféine et cyclosporine), en inhibant apparemment le métabolisme hépatique. Ils peuvent également augmenter la clairance en déclenchant le métabolisme du médicament (p. ex. acétaminophène, acide salicylique, morphine, lorazépam, témazépam, oxazépam et clofibrate). Certains anticonvulsivants (carbamazépine, phénytoïne) et antibiotiques (rifampine) peuvent réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Un grand nombre d'interactions potentielles du sexe et de caractéristiques liées au sexe (p. ex. usage de contraceptifs oraux) peuvent être étudiées au moyen d'une évaluation pharmacocinétique. Dans certains cas, il faudra procéder à des études spécifiques.

Analyse de l'efficacité et de l'innocuité selon le sexe

Des analyses visant à déceler les effets du sexe devraient être réalisées tant pour les études individuelles que pour l'analyse globale intégrée de l'efficacité et de l'innocuité. Ces analyses ne permettent de déceler normalement que des différences relativement importantes; toutefois, de façon générale, les petites différences sont habituellement moins pertinentes sur le plan clinique.

Santé Canada Health Canada

Direction des produits
thérapeutiques
Pré Tunney
Localisateur d'adresse # 0702A
Ottawa (Ontario)
K1A 0L2

Votre n° de dossier :

Notre n° de dossier : 97-016203

le 27 mai, 1997

Aux : (Associations de défense des intérêts dans le domaine de la santé, Associations professionnelles de la santé, Associations de l'industrie pharmaceutique, Groupes de recherche, Organisations de femmes)

OBJET : Version finale de la directive sur l'• Inclusion des femmes dans les essais cliniques +

Je désire vous informer par la présente que la version finale de la directive susmentionnée est maintenant prête. Un exemplaire est joint. Le Programme des produits thérapeutiques tient à remercier toutes les parties intéressées qui ont fait part de leurs commentaires concernant la version provisoire de ce document. Nous avons pris sérieusement en considération vos commentaires et vos suggestions.

Les modifications dont nous faisons état ci-après découlent des commentaires pertinents que nous avons reçus relativement à la directive. Cette directive s'adresse aux promoteurs et aux chercheurs qui participent aux essais cliniques; nous avons donc tenu compte de la suggestion voulant que l'on insiste davantage sur la nécessité d'examiner attentivement les risques sur le plan de la fécondité et la possibilité d'une exposition foetale par les deux parents. Il incombe au promoteur et aux chercheurs de fournir, avant l'adhésion à l'essai, les renseignements pertinents sur l'état actuel des connaissances concernant le médicament à l'étude. Il faut, au besoin, fournir le counselling approprié en matière de contraception.

.../2

L'autre commentaire qui a entraîné une révision de la directive avait trait à la nécessité d'intégrer aux essais un nombre de femmes proportionnel au pourcentage de femmes, dans la population, qui recevra un médicament donné. Il a été proposé, et nous souscrivons à cette recommandation, qu'on ne prévoit aucune exemption. Nous avons donc supprimé l'énoncé à ce sujet.

Nous procédons actuellement à l'examen de vos commentaires et suggestions concernant les directives Monographies de produits et Préparation d'une présentation de drogue nouvelle à usage humain. La révision de ces directives est en cours.

Comme je l'ai indiqué dans ma lettre précédente, nous avons élaboré ces directives pour appuyer et développer l'énoncé de politique joint à ma lettre du 25 septembre 1996. La Directive sur l'• Inclusion des femmes dans les essais cliniques ✚ devra s'appliquer à tous les promoteurs de produits pharmaceutiques.

Veuillez agréer, Monsieur, l'expression de mes sentiments les meilleurs.

Directeur général

o/s

Dann M. Michols

Pièce jointe